
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ САНАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ИСХОДОВ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

М.Б. Тамаркин, Е.В. Завадина, И.Н. Костин,
А.А. Лукаев, Е.А. Шишкин, Н.В. Болибок

Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии
Медицинский факультет
Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

В данной статье показано, что модернизация тактики ведения преждевременных родов предусматривает оценку инфекционного потенциала беременных при угрозе недонашивания, восстановление зубноза путем лечебно-профилактических санационных мероприятий. Показано, что снижение обсемененности родовых путей при угрожающих ПР и ПИОВ достигается удлинением латентного периода за счет рационализации акушерской стратегии — комбинированного токолиза, профилактики РДС.

Ключевые слова: преждевременные роды, преждевременное излитие околоплодных вод, гнойно-септические инфекции, лечебно-профилактические санационные мероприятия.

Вопреки усилиям научного и практического акушерства частота преждевременных родов (ПР) не имеет тенденции к снижению [1—3, 7, 9]. Около 13 миллионов младенцев ежегодно рождается до 37 недель беременности [10].

Безуспешность врачебных усилий в противостоянии росту инфекционно-воспалительных заболеваний новорожденных и родильниц, в том числе при досрочном родоразрешении, отсылает к комментариям ненужного назначения антибактериальных препаратов [3].

Отправной точкой в определении «конца эры антибиотиков» стал Саммит глав стран «большой восьмерки» в Санкт-Петербурге (2007), когда были выделены \$ 2 млрд на создание вакцины против пневмонии.

В дальнейшем последовала коренная ломка представлений репродуктивной микробиологии: доказана физиологичность вегетации во влагалище здоровой женщины 1300 микроорганизмов. Эта цифра, прозвучавшая 18 ноября 2011 года на Всемирном конгрессе под эгидой ВОЗ, стала убедительным подтверждением инициации инфекционно-воспалительных заболеваний самими врачами (не только гинекологами), которые бездумным назначением антибиотиков с наивной верой в их «всемогущество» уничтожают нормальный биотоп безо всяких попыток восстановить нормоценоз после лечения.

Проблема минимизации ПР и осложнений пуэрперия инфекционно-воспалительного генеза при досрочном родоразрешении неразрывно связана как с вопросами стандартизации показаний к назначению противомикробных средств и нормализации микроэкологии, как и тактикой ведения угрожающих ПР, управления родовым актом.

Дискуссионное звучание сохраняет проблема преждевременного излития околоплодных вод (ПИОВ) при ПР: аргументы сторонников в пользу некогда активной тактики ведения родов базировались на якобы высоком риске развития гной-

но-септических инфекций (ГСИ) матери и новорожденного, что не носило научного доказательного подтверждения.

Эффективность предотвращения септической заболеваемости актуализирует вопросы нужности/ненужности антибиотикопрофилактики в родах, обсуждаются не только препараты, но и длительность их применения. Сложность подобного анализа определяет высокая частота репродуктивного и соматического нездоровья беременных при росте дисбиозов гениталий, бактериальной и вирусной обсемененности генитального тракта [4—6].

В сложившейся ситуации особенно актуален поиск путей предупреждения гнойно-септических осложнений у родильниц и недоношенных новорожденных, особенно подверженных внутригоспитальному инфицированию.

В связи с этим нами поставлена **цель**: улучшить исходы преждевременных родов путем реализации лечебно-профилактических санационных мероприятий после внедрения современных перинатальных технологий (СПТ).

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на базе родильного дома № 25 и родильного отделения при ГКБ № 29 г. Москвы.

Контингент исследования составили четыре группы, сформированные в зависимости от срока гестации на момент преждевременных родов и следования стратегии СПТ в послеродовом периоде (ретроспективный анализ историй ПР с 1998 г. до 2003 г. — до внедрения СПТ; ретро — и проспективное исследование — после внедрения СПТ — с 2003 г.): в I когорту вошло 25 родильниц с ПР в 28—31 нед. — после реализации СПТ, во II — 26 женщин с ПР в 32—36 нед. (приверженность СПТ), в III — 25 родильниц с ПР в 28—31 нед. (до внедрения СПТ), 25 женщин с ПР в 32—36 нед. (до внедрения СПТ).

Пары подобраны по принципу «родильница — новорожденный» (101 пара).

Критерии включения в группы: одноплодная беременность, преждевременные роды в 28—36 нед. беременности.

Методы исследования: клинико-статистический анализ, исследование микрофлоры родильниц и новорожденных до и после внедрения СПТ.

Для выяснения состояния биоценоза генитального тракта родильниц проводили микробиологическое исследование (бактериоскопическое; оценку биоценоза влагалища с определением качественного и количественного состава микрофлоры; бактериологический посев на флору цервикального отделяемого с определением чувствительности инфектов к антибиотикам; исследование на урогенитальные инфекции методом полимеразной цепной реакции (ПЦР)).

Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью пакета статистических программ Statistica v.6.1. и программы Microsoft Office Excel 2003.

Результаты исследования и их обсуждение. Изучение анамнестических данных родильниц показало сопоставимость по основным факторам риска развития инфекционно-воспалительных пуэрперальных осложнений. Высокий инфекционный потенциал беременных с ПР определяло наличие вагинитов и дисбиозов гениталий — практически у четверти (28,7%), сочетание урогенитальных инфекций у трети обследованных.

Микробный спектр биотопа генитального тракта обследованных женщин при беременности убеждал в исходной сопоставимости выделяемых представителей условно-патогенной флоры — преимущественно (в высоких титрах) кишечной палочки, эпидермального стрептококка и стафилококка, энтеробактерий и комбинаций инфектов во всех когортах.

С помощью ПЦР — исследования отделяемого из цервикального канала установлено, что *Mycoplasma genitalium* и *Ureaplasma urealyticum* определялись практически у каждой седьмой (13,8%) женщины из обследованных групп, хламидийная инфекция регистрировалась у каждой восьмой (11,8%). При единичных эпизодах выделения гонококков частота трихомонадной инфекции констатирована несколько чаще — у каждой шестой (15,6%). Обращает на себя внимание факт значительной регистрации вирусной инфекции: *Herpes Simplex virus* (HCV) Type II присутствовал в цервикальном канале у трети (31,6%) всех обследованных женщин, *Cytomegalovirus* (CMV) — у четверти (24,7%), а главное — высокая частота сочетания вирусных и бактериальных инфектов (более 77%).

Полученные нами данные о высокой микробной обсемененности родовых путей женщин с ПР коррелируют с мнением исследователей о прогностической значимости выявления аномальной вагинальной флоры и дефицита лактобактерий для формирования групп риска недонашивания, ГСИ [8, 11].

Таким образом, прогнозирование вероятности инфекционно-воспалительных осложнений в пуэрперии сводится к констатации равных шансов для родильниц всех исследуемых когорт.

Изучение микробного пейзажа родовых путей у беременных с угрожающими и начавшимися ПР в 28—36 нед. при целом плодном пузыре и следовании СПТ показало корреляцию его спектра с лечебно-профилактическими мероприятиями, направленными на пролонгирование беременности, что возможно только при обоснованной «биологической» санации (пероральные — вагилак, флоралдофилус — и вагинальные эубиотики — лактогель, гинофлор Э и др.).

Дотация лактобактерий при следовании СПТ определила снижение уровня и титра (с 10^{5-8} до 10^3) условно-патогенных бактерий: *Candida albicans* — практически в полтора раза (с 16% до 9,8%), как и *Streptococcus spp.* (с 8% до 5,9%); в два раза — *Enterobacter spp.* (с 10% до 5,8%), *Enterococcus spp.* (с 16% до 9,7%), *Staphylococcus spp.* (с 16% до 9,7%); в три раза — *E. coli* (с 26% до 9,8%). Терапия эубиотиками привела к уменьшению количества женщин с дефицитом лактобактерий ($< 10^{7-8}$ КОЕ/мл) — практически в четыре раза (с 68% до 17,7%) ($p < 0,05$).

По данным ПЦР-исследования наблюдалось снижение количества и титра (менее 10^4) сапрофитов: *Ureaplasma urealyticum* — в полтора раза (с 18% до 11,7%); *Mycoplasma genitalium* — практически в два раза (с 14% до 7,8%); *G. vaginalis* — практически в три раза (с 16% до 5,8%), наиболее распространенных вирусов — в полтора раза (HCV II (с 22% до 15,4%), CMV (с 18% до 11,7%)).

Наиболее дискуссионная тема научных прений — тактика ведения ПР при ПИОВ — анализировалась нами с позиций факта доказанной микробной колонизации родовых путей всех обследованных женщин.

Агрессивная тактика медикаментозного родовозбуждения при ПИОВ (до 2003 г.) в 28—36 нед. по причине приближения безводного промежутка к 12 ч. наблюдалась в когортах до 2003 г. или с момента появления первых признаков хориоамнионита (ХА). Контраверсией активной тактики в отсутствие ургентной, требующей немедленного родоразрешения ситуации, выступала выжидательная (после внедрения СПТ) при ПИОВ стратегия максимального (до появления признаков ХА) пролонгирования беременности с целью увеличения гестационного возраста плода, профилактики РДС младенца.

Приоритет превентивной антибактериальной терапии при ПИОВ непосредственно после бактериологического исследования цервикального отделяемого (на фоне приверженности СПТ) определял высокий инфекционный потенциал беременных — значительная бактериальная и вирусная обсемененность на фоне превалирования дисбиозов гениталий.

Констатацию максимальной контаминации родовых путей микрофлорой, особенно — при излившихся околоплодных водах, подтверждают результаты бактериологического исследования цервикального отделяемого (после внедрения СПТ): выделение практически у каждой пятой — кишечной палочки и энтерококка (по 18,2%), эпидермального стрептококка (21,2%), у четверти (27,3%) — сапрофитного стафилококка, в том числе в комбинации с энтерококком и энтеробактериями.

При оценке вагинальной флоры при ПИОВ картина нормобиоценоза определена только у трети с 28—31-й нед. (37,5%), 47% — в 32—26 нед.

Выбор препарата при эмпирической антибактериальной терапии (цефалоспорины 2 и 3-го поколения, ампициллин внутримышечно в течение 7 дней) основывался на анамнезе пациентки (наличии очагов хронических экстрагенитальных заболеваний, чаще — пиелонефрита, высеваемой ранее в патогенетически значимых титрах флоры) с обязательной коррекцией дисбиотических состояний влагалища и восстановлением нормоценоза («биологическая» санация).

Эффективность эмпирической антибактериальной терапии при ПИОВ позволяет констатировать факт чувствительности к препарату выделенного инфекта практически у половины женщин с ПР после 2003 г. (в среднем, 39,2%). Подобная обоснованная терапия (антибиотик + пробиотик) способствовала сокращению выделения ряда инфектов (как и титра — с 10^{5-8} до 10^4), вплоть до их отсутствия: практически в полтора раза — *Enterobacter spp.* (с 12,1% до 8,3%); в три раза — *Staphylococcus spp.* (с 27,3% до 8,3%) ($p < 0,05$); в пять раз — *Streptococcus spp.* (с 21,2% до 4,1%) ($p < 0,05$). Показатели обсемененности *Candida albicans* оказались сопоставимы, однако титр сапрофита снизился до 10^3 (21,2% и 20,8% соответственно) на фоне достоверного возрастания лактобацилл в эубиотичном титре — с 21,2% до 75% (10^{7-8}) ($p < 0,05$).

Нечувствительность выделяемого в высоких титрах патогенного инфекта к проводимой антибиотикопрофилактике (неэффективная терапия) констатирована у четверти женщин (25,4%). Смена антибиотика, осуществляемая с учетом тропности инфекта к препаратам у 7,8% женщин, определила суммарную эффективность медикаментозной терапии практически у половины обследованных с ПИОВ (47% в среднем).

При резистентности выделенных инфектов к антибиотикам наблюдался количественный прирост условно-патогенных штаммов: в 1,2 раза — *Escherichia coli* (с 18,2% до 22,2%), *Staphylococcus spp.* (с 27,3% до 33,3%), *Enterococcus spp.* (с 18,2% до 22,2%); в полтора раза — *Streptococcus haemolyticus* (с 20,8% до 33,3%); в два раза — *Enterobacter spp.* (с 12,1% до 22,2%); *Staphylococcus aureus* — в три раза (с 3% до 11,1%), *Acinetobacter spp.* (с 0 до 11,1%) при сопоставимых значениях *Streptococcus spp.* (21,2% и 22,2%).

При ПЦР-типировании определено, что снижение титра инфектов (менее 10^4) наблюдалось на фоне эффективной антибиотикопрофилактики с восстановлением нормоценоза: практически в два раза — *Mycoplasma genitalium* (с 18,2% до 8,3%) ($p < 0,05$) и HCV II (с 21,2% до 12,5%); в четыре раза — CMV (с 18,2% до 4,1%) ($p < 0,05$); в пять раз — *G. vaginalis* (с 21,2% до 4,1%) ($p < 0,05$), вплоть до исчезновения (*Ureaplasma urealyticum* — с 24,2% до 0).

Неэффективная антибиотикопрофилактика определяла возрастание концентрации условно-патогенных штаммов (10^{5-8}): в 1,2 раза — ЦМВ (с 18,2% до 22,2%); в полтора раза — *Chlamydia trachomatis* (с 15,1% до 22,2%), HCV II (с 21,2% до 33,3%); практически в два раза — *Ureaplasma urealyticum* (с 24,2% до 44,4%), *Mycoplasma genitalium* (с 18,2% до 33,3%). Показатели *G. vaginalis* оказались сопоставимы (21,2% и 22,2%).

Таким образом, лечебно-профилактический комплекс обоснованных санационных мероприятий как при целом плодном пузыре («биологическая» санация), так и при излившихся околоплодных водах (антибиотик + «биологическая» санация) позволяет продлить латентный период и «выиграть» время, сконцентрироваться на осуществлении профилактики РДС и инфекционно-воспалительных осложнений матери и ребенка — условий пролонгирования беременности и «дозревания» младенца.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Радзинский В.Е., Костин И.Н. Преждевременные роды // Акушерство и гинекология. — 2009. — № 4. — С. 16—19.
- [2] Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Оразмурадов А.А. Женская консультация. — 3-е изд. — М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2009.
- [3] Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. — Изд.: Медиабюро Статус презенс, 2011.
- [4] Ранние сроки беременности / Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. — Изд. 2-е, испр. и доп. — Изд.: Медиабюро Статус презенс, 2009.
- [5] Репродуктивное здоровье: Учеб. пособ. / Под ред. В.Е. Радзинского. — М.: РУДН, 2011.
- [6] Тажетдинов Е.Х., Гагаев Ч.Г., Бондаренко В.Н., Гаранина О.С. Современные перинатальные технологии при преждевременных родах // Вестник РУДН. Серия «Медицина». — 2012. — № 5. — С. 458—464.
- [7] Ahmed A.H., Sands L.P. Effect of pre- and postdischarge interventions on breastfeeding outcomes and weight gain among premature infants // J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. — 2010. — V. 39. — N (1). — P. 53—63.
- [8] Donders G.G., Van Calsteren K., Bellen G. et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy // BJOG. — 2009. — V. 116. — N (10). — P. 1315—24.

- [9] *Honest H., Forbes C.A., Durée K.H. et al.* Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modeling // *Health Technol Assess.* — 2009. — V. 13. — N (43). — P. 621—627.
- [10] *Mackeen A.D., Seibel-Seamon J., Grimes-Dennis J. et al.* Tocolytics for preterm premature rupture of membranes // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2011. — V. 5. — N (10). — CD007062.
- [11] *Menard J.P., Bretelle F.* Bacterial vaginosis and preterm delivery // *Gynecol Obstet Fertil.* — 2012. — V. 40. — N (1). — P. 48—54.

THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT-AND-PROPHYLACTIC SANITIZATION MEASURES FOR IMPROVEMENT OUTCOMES OF PRETERM LABOR

**M.B. Tamarkin, E.V. Zavadina, I.N. Kostin,
A.A. Lukaev, E.A. Shishkin, N.V. Bolibok**

Department of Obstetrics and Gynecology with the course of Perinatology
Medical Faculty

People's Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198

In current article it is demonstrated that modernization tactics of preterm birth will assess potential infectious pregnant with the threat of premature birth, recovery eubioz by treatment-and-prophylactic sanitization measures. It is shown, that lowering the contamination of the birth canal during the threat of premature delivering and early discharge of amniotic fluid — is reached by lengthening of the latent period by rationalization of obstetrics strategy, combined tocolysis, prevention of respiratory distress syndrome.

Key words: premature labor, premature rupture of membranes, purulent-septic infections, treatment-and-prophylactic sanitization measures.